

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①⑪ N° de publication : **2 768 339**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)  
②① N° d'enregistrement national : **97 11846**

⑤① Int Cl<sup>6</sup> : A 61 K 31/54 // (A 61 K 31/54, 47:40)

①⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** **A1**

②② Date de dépôt : 18.09.97.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 19.03.99 Bulletin 99/11.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : DE NEUFVILLE AXEL — FR.

⑦② Inventeur(s) : DE NEUFVILLE AXEL.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : RINUÏ SANTARELLI.

⑤④ UTILISATION D'UN OXICAM EN TANT QU'ANTI-MIGRAINEUX.

⑤⑦ Utilisation d'un composé de la classe des oxicams,  
notamment du piroxicam, pour l'obtention d'un médicament  
destiné à une utilisation en tant qu'anti-migraineux.

FR 2 768 339 - A1



La présente invention concerne l'utilisation d'un oxicam pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en tant qu'anti-migraineux.

La migraine reste un problème. C'est une maladie survenant par crise, particulièrement handicapante. En effet, elle se caractérise par une céphalée  
5 intense, touchant le plus souvent les orbites oculaires et les tempes, survenant par crises paroxystiques. Elle s'accompagne d'un état nauséeux pouvant aller jusqu'aux vomissements. Un fois que la crise de migraine est terminée, le sujet retrouve son état de santé habituel sans persistance de séquelles. En outre, une fois que la migraine est installée, il est difficile de la réduire.

10 Le sumatriptan est un agoniste des récepteurs 5HT<sub>1</sub> de la sérotonine. Ce composé de disponibilité publique récente est très actif contre la migraine et commercialisé par exemple sous les noms d'Imigran® ou d'Imitrex®. Toutefois, son coût très élevé le rend d'un accès difficile aux malades. C'est pourquoi il n'est par exemple pas remboursé en France par les caisses d'assurance maladie  
15 malgré son efficacité. Il est donc réservé à des cas très sérieux.

Il serait donc souhaitable de trouver un médicament actif dans le traitement de la migraine et de large accès. C'est pourquoi on recherche toujours de nouveaux médicaments destinés à traiter les migraines de toutes origines.

Par ailleurs, on connaît bien les anti-inflammatoires non stéroïdiens  
20 (AINS) du groupe des oxicams.

Parmi les composés commercialisés en France, on peut citer le piroxicam ainsi que le ténoxycam.

La préparation du piroxicam et/ou ses propriétés pharmacologiques ainsi que de proches dérivés sont décrites par exemple DE-A-1 943 265, ou US-  
25 A-3 591 584. J. Lombardino et al. dans J Med. Chem **15**,848 (1972), ainsi que J. Med. Chem **16**,493 (1973), E. Wiseman et al. dans Arzneimittel-Forschung **26**,1200 (1976), Martinez et al. dans Method Find.Exp. Clin. Pharmacol. **10**,729 (1988) ainsi que d'autres publications citées notamment à la rubrique numéro 7661 de la douzième édition du Merck Index décrivent aussi la préparation du  
30 piroxicam et/ou ses propriétés pharmacologiques. Ce dernier en particulier est

par exemple commercialisé depuis plusieurs années en France et d'autres pays en tant qu'AINS destiné à lutter contre les rhumatismes ou les arthroses sous le nom de FELDENE®, ou sous forme de complexe avec la bêta-cyclodextrine sous le nom de BREXIN®.

- 5           La préparation et la pharmacologie du ténoxicaïne ainsi que de proches dérivés ont été décrits notamment dans DE-A-2 537 070. Y Tanaka et al. dans Nippon Yakurigaku Zasshi **77**, 531 (1981), H. A. Bird et al. dans Curr. Med. Res. Opin. **8**,9 (1982), J. P. Gonzalez, et al. dans Drugs **34**, 289-310 (1987) décrivent aussi la préparation du ténoxicaïne et/ou ses propriétés pharmacologiques.
- 10 D'autres références peuvent par exemple être trouvées dans la douzième édition de l'Index Merck à la rubrique numéro 9293.

De même, le lornoxicaïne ainsi que de proches dérivés sont décrits notamment dans DE-A-2 838 851 ou US-A-4 180 662. S.I. Ankier et al. dans Clinical pharmacokinetics et dans Post-grad. Med. J **64**,752 (1988) ou encore

- 15 T.P. Pruss et al. dans Symposium on pharmacology and clinical experience **66**, Suppl 4, S1-S50 (1990) décrivent encore la préparation du lornoxicaïne et/ou ses propriétés pharmacologiques.

Leurs propriétés toxicologiques sont également bien connues.

- Par ailleurs la préparation de complexes d'anti-inflammatoires non
- 20 stéroïdiens de la classe des oxicams avec une cyclodextrine , notamment une bêta-cyclodextrine est décrite par exemple dans WO-96/14 839, WO-95/32737, EP-A- 149 197, DE-A-4 207 922, EP-A-518 939. Notamment EP-A-153 998 et EP-A-449 167 décrivent la préparation de compositions pharmaceutiques contenant des médicaments peu solubles dans l'eau, dont les composés de la
- 25 classe des oxicams, et leur procédé de préparation par formation d'un complexe avec une cyclodextrine. L'enseignement de ces documents est incorporé par référence à la présente demande.

- Or la demanderesse a découvert avec étonnement qu'un anti-inflammatoire non stéroïdien de la classe des oxicams, en particulier sous forme
- 30 de complexe avec une cyclodextrine, notamment la bêta-cyclodextrine, était doué

de remarques propriétés anti-migraineuses, plus particulièrement préventives. En outre, l'effet préventif se manifeste à des doses faibles, souvent inférieures à une quantité correspondant à 10 mg de piroxicam ou de ténoxycam base, deux fois par semaine. On rappellera que la posologie habituelle par exemple du piroxicam ou du ténoxycam est de 20 à 40 mg par jour, cette dose pouvant descendre dans certains cas à 10 mg par jour.

Ces propriétés sont illustrées plus loin dans la partie expérimentale. Elles justifient l'utilisation des composés de la classe des oxicams ci-dessus décrits pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en tant qu'anti-migraineux.

Parmi les dérivés ci-dessus décrits on retient notamment le ténoxycam et le lornoxicam et tout particulièrement le piroxicam.

On retient plus particulièrement les dérivés ci-dessus complexés avec une cyclodextrine, notamment la bêta-cyclodextrine.

Parmi les produits de l'invention on peut citer en particulier le complexe de piroxicam avec la bêta-cyclodextrine commercialisé en France sous le nom de BREXIN®.

Les médicaments selon la présente invention trouvent leur emploi par exemple dans le traitement tant curatif que particulièrement préventif des migraines.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'utilisation ci-dessus, le composé de la classe des oxicams est administré à une dose inférieure ou égale à 40 mg d'oxicam base par semaine, et notamment à une dose inférieure ou égale à 20 mg d'oxicam base par semaine.

La dose usuelle, variable selon le sujet traité, peut être, par exemple, de 20 mg d'un oxicam base comme le piroxicam base par semaine, par voie orale chez l'homme, en deux fois 10 mg répartis dans la semaine.

A titre de médicaments les dérivés de la classe des oxicams ou leurs compositions peuvent être incorporés dans des compositions pharmaceutiques destinées à la voie digestive ou parentérale.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple, solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple les comprimés simples ou dragéifiés sécables ou non, les gélules, les granulés, les  
5 suppositoires, les préparations injectables ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, la silice colloïdale, la polyvidone, les véhicules  
10 aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Dans ces compositions, le principe actif est avantageusement présent à des doses physiologiquement efficaces ; les compositions précitées renferment  
15 notamment une dose anti-migraineuse efficace d'au moins un principe actif ci-dessus.

La présente invention a encore pour objet un procédé de préparation d'un médicament ci-dessus décrit, caractérisé en ce que l'on mélange, selon des méthodes connues en elles mêmes le ou les principes actifs avec des excipients  
20 acceptables, notamment pharmaceutiquement acceptables.

Les exemples qui suivent illustrent la présente invention.

### **Etudes cliniques**

#### Etude clinique 1

25 On a administré pendant 6 semaines à un groupe de 10 patients (4 hommes et 6 femmes âgés entre 40 et 50 ans) sujets à de fréquentes crises de migraine de diverses origines (migraine du lundi etc....) un demi comprimé par semaine du complexe de piroxicam et de bêta-cyclodextrine commercialisé sous le nom de BREXIN® par semaine (20 mg de piroxicam base par comprimé). La  
30 moyenne du nombre de crises migraineuses pour chaque patient allait avant le

traitement de 1 par semaine (migraine du lundi intervenant 5 semaines sur 6) à 5 crises de migraine par semaine.

Aucune crise migraineuse n'a été observée chez ces sujets pendant la durée du traitement.

5

#### Etude clinique 2

Un autre groupe de 10 personnes (5 hommes et 5 femmes âgés entre 40 et 50 ans) a été traité également à la dose de 1 comprimé (20 mg de piroxicam base) par semaine ainsi qu'un troisième groupe (de 20 personnes : 8 10 hommes, 12 femmes, âgés entre 35 et 50 ans) à la dose de 2 comprimés par semaine (un comprimé le dimanche pendant le repas de midi et un comprimé le mercredi au moment du repas du soir). Une seule crise migraineuse, d'intensité modérée, été observée, dans le dernier groupe, pendant la durée de l'essai.

### REVENDEICATIONS

1. Utilisation d'un composé de la classe des oxicams pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en tant qu'anti-migraineux.
- 5           2. Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé de la classe des oxicams est le ténoxica<sup>m</sup>, le lomoxica<sup>m</sup> ou le piroxica<sup>m</sup>.
3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2 caractérisée en ce que le composé de la classe des oxicams est le piroxica<sup>m</sup>.
- 10          4. Utilisation selon la revendication 1, 2 ou 3 caractérisée en ce que le composé de la classe des oxicams est complexé avec une cyclodextrine.
5. Utilisation selon la revendication l'une des revendications 1 à 4 caractérisée en ce que le composé de la classe des oxicams est complexé avec la béta-cyclodextrine.
- 15          6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisée en ce que le composé de la classe des oxicams est le complexe de piroxica<sup>m</sup> avec la béta-cyclodextrine commercialisé en France sous le nom de BREXIN®.
7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisée en ce que le composé de la classe des oxicams est administré à titre préventif.
- 20          8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisée en ce que le composé de la classe des oxicams est administré à une dose inférieure ou égale à 40 mg d'oxica<sup>m</sup> base par semaine.
9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8 caractérisée en ce que le composé de la classe des oxicams est administré à une dose inférieure ou
- 25          égale à 20 mg d'oxica<sup>m</sup> base par semaine.
10. Procédé de préparation d'un médicament selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'on mélange, selon des méthodes connues en elles mêmes le ou les principes actifs avec des excipients acceptables.



DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	TRUCCO ET AL.: "Piroxicam-beta-cyclodextrin in induced migraine attacks: a spect study with Tc-99m HM-PAO split-dose method" FUNCTIONAL NEUROLOGY, vol. 9, no. 5, septembre 1994, pages 247-257, XP002068251 * le document en entier *	1-10
X	TIENGO ET AL.: "Review of th analgesic effects of piroxicam-beta-cyclodextrin" DRUG INVEST., vol. 2, no. sup4, 1990, NZ, pages 61-66, XP002068252 * abrégé * * page 62 colonne de droite paragraphe 2 * * page 64, colonne de droite *	1-10
X	NAPPI ET AL.: "Piroxicam-beta-cyclodextrin in the treatment of headache" DRUG INVEST., vol. 2, no. sup4, 1990, NZ, pages 79-85, XP002068253 * le document en entier *	1-8,10
X	TRUCCO ET AL.: "Hemicrania continua : a case responsive to piroxicam-beta-cyclodextrin" HEADACHE, vol. 32, no. 1, janvier 1992, pages 39-40, XP002068254 * page 40 ligne 1 et dernière phrase *	1-5
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
16 juin 1998		Gac, G
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1503 03.82 (P4/C13)

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2768339

N° d'enregistrement  
nationalFA 549064  
FR 9711846

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	PARMA ET AL.: "Il trattamento dell'emicrania : uno studio nella medicina generale" RICERCA E PRATICA, vol. 62, 1995, IT, pages 64-72, XP002068255 * voir résumé en anglais et page 68 *	1-4
X	NAPPI ET AL.: "Effectiveness of a piroxicam fast dissolving formulation sublingually administered in the symptomatic treatment of migraine without aura" HEADACHE, vol. 33, no. 6, juin 1993, pages 296-300, XP002068256 * le document en entier *	1-3
X	STERNIERI ET AL.: "Lornoxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug, in migraine prophylaxis: a double-blind multicenter study" CEPHALALGIA, vol. 11, no. suppl, 1991, NW, pages 154-155, XP002068257 * le document en entier *	1,2
X	WILKINSON ET AL.: "Recognition and management of migraine" PRACTITIONER, vol. 227, no. 1377, 1983, GB, pages 357-361, XP002068258 * page 359 *	1-3
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
16 juin 1998		Gac, G
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	ANONYMOUS: "Lornoxicam" DRUGS FUTURE, vol. 17, no. 8, 1992, pages 683-686, XP002068259 * voir page 685 colonne de gauche paragraphe 6 *	1,2,7
X	PRADALIER: "Migraine et anti-inflammatoires non-stéroïdiens" PATHOL. BIOL., vol. 40, no. 4, avril 1992, pages 397-405, XP002068260 * voir page 402 colonne de droite paragraphe 5 *	1,2,7
X,D	WO 96 14839 A (SOUTH AFRICAN DRUGGISTS LIMITED) 23 mai 1996 * revendications 2,3 *	10
A		4-6
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
16 juin 1998		Gac, G
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

MERCK RESEARCH  
LABORATORIES

**CLINICAL STUDY REPORT**  
**I. SYNOPSIS**

MK-0462  
(Rizatriptan)  
Tablets

**PROTOCOL TITLE/NO.:** A Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Groups, #030  
Outpatient Study to Examine the Safety, Tolerability, and Efficacy of Single Oral Doses of  
MK-0462 5 mg, MK-0462 10 mg, and Sumatriptan 100 mg for Acute Treatment of  
Migraine

**INVESTIGATOR(S)/STUDY CENTERS:** Forty-seven investigators in 21 countries (Canada, South  
America, Europe, Middle East, South Africa, Australia)

**PRIMARY THERAPY PERIOD:** September 1995 to May 1996. **CLINICAL PHASE:** III  
Study complete. CRF in-house cutoff date: September 17, 1996

**DURATION OF TREATMENT:** One day (single dose).

**OBJECTIVES:** (1) To compare rizatriptan 10 mg p.o. to sumatriptan 100 mg p.o. in terms of time to  
headache relief. (2) To compare the efficacy of rizatriptan 10 mg p.o. to that of placebo at 2 hours postdose.  
(3) To compare the efficacy of rizatriptan 5 mg p.o. to that of placebo at 2 hours postdose.

**STUDY DESIGN:** Randomized, double-blind (with in-house blinding), triple-dummy, placebo-  
controlled, parallel-groups, outpatient study.

**PATIENT ACCOUNTING:**

Treatment Group:	Riza 5 mg	Riza 10 mg	Suma 100 mg	Placebo	Total
ENTERED: Total	180	455	455	178	1268
Male (age range)	27 (22-56)	83 (19-62)	92 (18-65)	36 (19-60)	238 (18-65)
Female (age range)	153 (19-65)	372 (18-63)	363 (18-63)	142 (18-65)	1030 (18-65)
PATIENTS TREATED: Total	164	387	388	160	1099
Male (age range)	26 (22-56)	68 (19-62)	79 (18-65)	28 (19-60)	201 (18-65)
Female (age range)	138 (19-65)	319 (18-61)	309 (18-63)	132 (18-65)	898 (18-65)
COMPLETED:	163	386	383	159	1091
DISCONTINUED: Total	17	69	72	19	177
Adverse clinical experience	0	0	1	0	1
Adverse laboratory experience	0	0	0	0	0
Did not take study drug	16	68	67	18	169
Other	1	1	4	1	7

**DOSE/FORMULATION NOS.:** Single-dose administration study. Each dose consisted of 3  
tablets in order to maintain the blind: either an active tablet and 2 placebo tablets (to match the other 2  
active tablets), or 3 placebo tablets.

Dosage	Batch No.
Rizatriptan 5 mg p.o.	E-8483R
Rizatriptan 10 mg p.o.	E-8484R
Sumatriptan 100 mg p.o.	E-8506
Placebo matching rizatriptan 5 mg p.o.	E-8413
Placebo matching rizatriptan 10 mg p.o.	E-8414
Placebo matching sumatriptan 100 mg p.o.	E-8507

**DIAGNOSIS/CONCLUSION CRITERIA:** Men and women between 18 and 65 years of age with a  
history of migraine (International Headache Society [IHS] criteria) for at least 6 months.

**EVALUATION CRITERIA:** Rating of headache severity on a 4-point scale (0=no headache; 1=mild  
pain; 2=moderate pain; 3=severe pain) immediately before dose and at 0.5, 1.0, 1.5 and 2 hours thereafter.

MK-0462  
(Rizatriptan)  
Tablets

-2-

**STATISTICAL PLANNING AND ANALYSIS:** The primary efficacy end points for this study were pain relief at 2 hours after dose (for placebo comparisons of the rizatriptan 5 mg and 10 mg) and time to relief within 2 hours after dose (for the comparison of rizatriptan 10 mg with sumatriptan 100 mg). Pain relief was defined as a reduction in headache severity from grades 2 or 3 to grades 0 or 1. For both end points, an "all-patients-treated" approach was used in the primary analysis including all patients with at least one assessment of pain severity within 2 hours after dose (n=1095). For pain relief, treatment comparisons were performed using logistic regression models and, for time to relief, comparisons were performed based on binary regression models for interval censored data. In both cases, models included terms for treatment and country (grouped in regions). The study had ≥95% power to detect a ≥30-percentage-point difference for pain relief at 2 hours between both rizatriptan doses and placebo with planned sample size of 150, 375 and 150 patients, respectively, in the rizatriptan 5-mg, 10-mg and placebo groups based on a two-sided test with probability of type I error equal to 0.025. For time to relief, the study had approximately 80% power to detect a treatment difference of 1.32 in terms of hazard ratio between rizatriptan 10 mg (n=375) and sumatriptan 100 mg (n=375). All 1099 patients who took study medication were included in the safety analyses. The primary end point for safety analysis was the overall incidence of clinical and laboratory adverse experiences, and treatment comparisons were made using the Fisher's test.

**RESULTS:** Efficacy: Pain relief at 2 hours after dose and time to relief within 2 hours. For both analyses, rizatriptan 5 mg, rizatriptan 10 mg, and sumatriptan 100 mg were significantly superior to placebo (p<0.01). For time to relief, the numerical superiority of rizatriptan 10 mg over sumatriptan 100 mg did not reach statistical significance (p=0.075) in the unadjusted analysis, but did so when the analysis was adjusted for patient's age (p=0.047). For pain relief within 2 hours, rizatriptan 10 mg showed a numerical superiority over sumatriptan 100 mg, at each time point, reaching statistical significance at the 1-hour time point: p=0.425, p=0.010, p=0.072, p=0.128, for 0.5, 1, 1.5, and 2 hours, respectively.

	N	Number (%) of Patients With Pain Relief at Two Hours		Time to Relief Hazard Ratio Compared to		
		n	%	Placebo	Suma 100	Riza 5
Riza 5	164	99	60.4%**	1.59**	0.97	-
Riza 10	385	258	67.0%**	1.83**	1.17@	1.20
Suma 100	387	239	61.8%**	1.62**	-	-
Placebo	159	64	40.3%	-	-	-

\*\* p<0.01 when compared to placebo.

@ p=0.075 when comparing rizatriptan 10 mg and sumatriptan 100 mg.

Secondary end points included: pain-free at 2 hours, functional disability at 2 hours, and nausea at 2 hours.

At Two hours	Riza 5 mg	Riza 10 mg	Suma 100 mg	Placebo
% Pain-free	25.0%**	40.3%**s,rr	32.8%**	9.4%
% With no disability@	31.7%**	41.6%**s,r	32.6%**	19.5%
% With nausea	22.6%**s	24.7%**s	33.1%*	42.8%

\* p<0.05 when compared to placebo.

\*\* p<0.01 when compared to placebo.

s p<0.05 when compared to sumatriptan.

r p<0.05 when compared to rizatriptan 5 mg.

rr p<0.01 when compared to rizatriptan 5 mg.

@ Treatment comparisons were based on four categories of functional disability.

MERCK RESEARCH  
LABORATORIES

CSR Synopsis (Cont.)  
Protocol 030

MK-0462  
(Rizatriptan)  
Tablets

-3-

**RESULTS (Cont.): Safety:**

Adverse Experience Summary: Number of Patients (%) by Treatment Group

	Riza 5 mg (n=164)	Riza 10 mg (n=387)	Suma 100 mg (n=388)	Placebo (n=160)
Clinical Adverse Experiences	64 (39.0%) <sup>ss</sup>	180 (46.5%) <sup>**</sup>	202 (52.1%) <sup>**</sup>	51 (31.9%)
Serious Clinical AEs	1 (0.6%) <sup>+</sup>	0	0	0
Drug-Related CAEs	45 (27.4%) <sup>ss</sup>	126 (32.6%) <sup>**s</sup>	160 (41.2%) <sup>**</sup>	32 (20.0%)
Discontinued Due to CAE	0	0	1 (0.3%)	0
Laboratory Adverse Experiences	6 (3.7%)	14 (3.6%)	12 (3.1%)	5 (3.1%)
Serious Laboratory AEs	0	0	0	0
Drug-Related Lab AEs	1 (0.6%)	3 (0.8%)	5 (1.3%)	2 (1.3%)
Discontinued Due to Lab AEs	0	0	0	0

<sup>\*\*</sup> p<0.01 when compared to placebo.  
<sup>s</sup> p<0.05 when compared to sumatriptan 100 mg.  
<sup>ss</sup> p<0.01 when compared to sumatriptan 100 mg.  
<sup>+</sup> Not drug related.

Only seven adverse experiences were reported in more than 5% of the patients:

Adverse Experience	Riza 5 mg (n=164)	Riza 10 mg (n=387)	Suma 100 mg (n=388)	Placebo (n=160)
Somnolence	7.3%	8.5%	7.2%	5.6%
Dizziness	5.5%	7.8%	9.0%	7.8%
Asthenia/fatigue	2.4% <sup>r,s</sup>	7.8%	8.2%	3.8%
Nausea	4.9%	5.7%	9.0% <sup>**</sup>	2.5%
Vomiting	3.0%	3.1%	2.6%	5.0%
Abdominal pain	4.3%	3.1%	5.2%	1.2%
Chest pain	1.2% <sup>s</sup>	3.4%	5.7%	2.5%

<sup>\*\*</sup> p<0.01 when compared to placebo.  
<sup>r</sup> p<0.05 when compared to rizatriptan 10 mg.  
<sup>s</sup> p<0.05 when compared to sumatriptan 100 mg.

**CONCLUSIONS:** (1) Rizatriptan 5 mg, rizatriptan 10 mg, and sumatriptan 100 mg provide relief from moderate and severe migraine headache. (2) Rizatriptan 10 mg provides pain relief earlier than sumatriptan 100 mg, and shows clear activity by 1 hour after dosing. (3) Rizatriptan 5 mg, rizatriptan 10 mg and sumatriptan 100 mg are effective in providing total pain relief (pain-free) and reducing functional disability in patients with migraine headache. Rizatriptan 10 mg is superior to sumatriptan 100 mg on these measures. (4) Rizatriptan 5 mg, rizatriptan 10 mg, and sumatriptan 100 mg are all effective in reducing associated symptoms. Rizatriptan 5 mg and rizatriptan 10 mg are both superior to sumatriptan 100 mg in reducing the associated symptom of nausea. (5) Rizatriptan 5 mg and rizatriptan 10 mg are well tolerated. Both doses of rizatriptan induce fewer drug-related adverse experiences than sumatriptan 100 mg.

<b>AUTHORS:</b>	Judith Teall, RCIN Medical Programme Coordinator Clinical Neuroscience	William Malbecq, Ph.D. Associate Director Clinical Biostatistics	W. Hester Visser, M.D., Ph.D. Assistant Director Clinical Neuroscience
-----------------	---	--	--